

Laboratori de Bioquímica de l'Escola Superior d'Agricultura



Aportacions experimentals a la fisiopatologia de la diabetis

pel Dr. Antoni Oriol Anguera



14612



UNIVERSITAT POLITÈCNICA CATALUNYA
Biblioteca



1400477551

La Medicina Catalana

Novembre de 1934

Barcelona

AL 616.379-008.64 ORI

14612



Laboratori de Bioquímica de l'Escola Superior d'Agricultura

Aportacions experimentals a la fisiopatologia de la diabetis

pel Dr. Antoni Oriol Anguera



La Medicina Catalana

Novembre de 1934

Barcelona

Laboratori de Bioquímica de l'Escola Superior d'Agricultura

Aportacions experimentals a la fisiopatologia de la diabetis

pel Dr. Antoni Oriol Anguera

En experiències fetes l'any 1927 i 1928 poguérem recollir dades suficients per a bastir una explicació del fenomen del «llindar» referit al cas particular de l'eliminació de la glicosa a nivell del ronyó. Aquesta contribució va constituir el material de la nostra tesi doctoral, en la qual, en síntesi, dèiem així: El ronyó, com tota glàndula que treballa, consumeix glícids per a realitzar la seva tasca de secreció. Per això aquell no elimina la «glicosa» procedent de la sang (glicèmia) tot i haver travessat l'endoteli de la càpsula de Malphigi, perquè es combustiona. La glicosúria seria no res més que l'expressió d'una glicèmia més alta que les necessitats energètiques del ronyó, o bé una lesió renal que inhabilitaria la seva funció i per tal la seva despesa energètica. (1)

D'aquesta manera podria explicar-se el motiu pel qual la glicèmia varia d'un moment a l'altre, l'existència de petites glicosúries fisiològiques, la seva penetració per les membranes hemipermeables, i totes aquelles anòmales condicions que no tenen sentit fisiològic si s'admet rigorosament la definició de llindar, la qual ens diu que només per damunt d'una valor determinada «umbral» la glicosa de la sang passa a l'orina. Per tal, si tot l'*excedent* d'aquesta valor passa a l'orina podrà augmentar i disminuir la glicosúria, però no hi ha cap motiu perquè aquella valor no es mantingui sempre constant.

Així mateix podríem parlar per les petites glicosúries fisiològiques, però no és moment de repetir la nostra tesi exposada en una altra banda amb el seu recolze experimental en gossos i també en homes.

Estimulats pel Dr. Hernando estudiàrem l'aparent contradicció trobada en la glicosúria floridzínica ja que, en aquest procés van del braç la hipoglicèmia, amb la poliúria i la glicosúria.

Generalment, la glicosúria floridzínica va acompanyada de poliúria i per tal d'un treball renal més intens i «a fortiori» d'un major consum de glicosa per tal de mantenir aquest treball incrementat.

Examinades les coses superficialment, això equivaldria a una hiperglicèmia, puix que de la nostra teoria se'n desprèn que la tasa de glicosa de la sang està condicionada pel treball del ronyó. (Apart la correlació d'altres factors que arranquen de les exigències tròfiques de tots els elements de l'organisme.)

Un seguit d'experiències que portàrem a cap posteriorment a la nostra tesi doctoral, ens obligaren a sentar un nou punt de vista prop de l'acció farmacològica de la floridzina sobre el ronyó. Nosaltres sentàrem la possible hipòtesi que la floridzina no té cap acció perniciosa directa, sobre el

ronyó, contràriament a ço que de temps ve admetent-se com a cert. Naturalment que ens hi referiem «d'una manera directa» car són prou coneguts els treballs histològics de Policard i Garnier (2), que fan palesa una degeneració hialina dels tubs contornejats rera la subministració d'aquest far-maco. Veurem més endavant com aquesta degeneració és un procés secundari.

I és curiós que de pas remaquem un fet. Si el farmaco en qüestió ataca els tubs contornejats, ¿com s'explica que uns tubs degenerats siguin menys permeables que els intactes? Si resseguim la rígida concepció físico-química de Cushny (3) no arribarem a encaixar aquest fenomen contradictori.

Per contra, nosaltres admetíem (4) que la floridzina torna *incombustible la glicosa*. I un cop la glicosa ha esdevingut inutilitzable no pot ésser aprofitada pels tubs contornejats, però per ésser un cristal·loide haurà de seguir el destí dels altres, des de la càpsula cap als tubs, i si aquí no es combustiona farà camí cap a l'urèter i cap a l'orina.

El nostre esquema essencial és aquest:

Floridzina → glicosúria → lesió renal
i mai no esdevindrà el procés:

Floridzina → lesió renal → glicosúria
com s'admet explícitament o implícita en gairebé totes les farmacologies i fisiopatologies, on es diu que la floridzina afecta el ronyó i conseqüència d'aquesta afecció apareixen trastorns de la permeabilitat i la glicosúria subsegüent. Citem per exemple a Rathery (5), Zuntz (6), Lepine (7), Sian i Pavy (8), Brodie (9), etc., els quals coincideixen tots en el mateix punt de vista.

No cal dir que no s'explica com aquelles lesions descrites pels històlegs es poden fer tan sobtadament com exigiria la rapidesa amb què apareix la glicosúria. Nosaltres l'hem trobada als quatre minuts d'haver injectat la floridzina endovenosament a la pota del gos. Si la lesió renal és responsable de la glicosúria, caldria precisar aquesta lesió que es porta a terme en segons o bé instantàniament sense ni l'espai d'un segon, bell punt es fa el contacte del ronyó amb la sang que conté la droga.

Debades nosaltres hem buscat la lesió orgànica en gossos afectats de glicosúria floridzínica si extirpàvem la peça anatòmica al cap d'una hora d'haver-la provocat. Els Drs. González i Marcos ens feren un seguit de preparacions histològiques, testimoni fidel d'aquesta integritat anatòmica, després d'haver provocat una violenta glicosúria:

Per tant, es pot afirmar categòricament que primer esdevé la glicosúria i més endavant la lesió renal.

Per contra, tot fa creure que a nivell del ronyó la glicosa no pot ésser utilitzada, quan s'administra floridzina.

Per escatir la intimitat d'aquests fets fèiem ureterostomia bilateral del gos i a continuació subministràvem una suspensió oliosa de floridzina a raó de 0'30 grams per quilo de pes de l'animal. La injecció era intravenosa. Bell punt començava la glicosúria (als pocs minuts) trèiem sincrònicament sang venosa de la jugular i de la renal. Prèviament havíem retirat 20 c.c. de sang de la mateixa safena, abans de començar l'administració de floridzina.

D'aquestes tres mostres en fèiem successivament mesures de glicosa, acetona, pH i reserva alcalina.

Les dades obtingudes són les següents:

- 1.^a La glicèmia general baixa rera l'administració de floridzina, però aquest descens es fa marcadament més ostensible al vas eferent del ronyó.
- 2.^a La quantitat de cossos cetònics és lleugerament augmentada en la sang procedent del ronyó.
- 3.^a El pH gairebé constant acusa lleugeres diferències per descens també en la sang de la vena renal.

4.^a Finalment, la reserva alcalina es troba disminuïda d'una manera manifesta en la sang que abandona el ronyó.

Aquests resultats parlen prou clar en favor d'una acidosi local. Per tant, la reconstrucció de fets és ben senzilla de llegir. La glicosa tornada incombustible a nivell del ronyó per causa de la floridzina, ha d'ésser substituïda per altres principis immediats, ja que el ronyó treballa ostensiblement amb una poliúria manifesta.

Els lípids podrien proporcionar les calories necessàries al treball de concentració renal, però esdevindria a expenses d'una cetogènia, la qual es pot posar de manifest per l'acidosi local que hem registrat experimentalment.

La degeneració hialina dels tubs contornejats (sense lesió glomerular) també l'hem obtinguda nosaltres després d'una persistent intoxicació de floridzina i per aquest motiu insistim que es tracta d'una lesió secundària. I quin seria el procés primari? Nosaltres hem registrat únicament una acidosi local. Però ens sembla que aquest fet primari justifica de sobres el procés secundari.

A final de comptes això té antecedents prou clars en el cas de la diabetis sacarina. Un cop desenvolupada l'acidosi que acompanya aquest procés és freqüent de veure trastorns renals que Elstein (10), Armani-Erlach (11), precisen com a transformacions vítries i més endavant Strauss (12) hi endevina una autèntica degeneració hialina. No és estrany que la mateixa causa—acidosi—provoqui la mateixa degeneració anatomopatològica allà i aquí.

Per tant el veritable procés seria :

Floridzina —→ Acidosi —→ Ronyó

i com, és molt natural, allà on resa acidosi podríem llegir glicosúria, perquè és a conseqüència d'aquesta que esdevé la combustió dels ternaris que han d'originar l'acidosi.

Arribem fins aquí llegint experiències i interpretant resultats. I abans de passar endavant cal remarcar alguna aparent contradicció. ¿Per què la glicosa inutilitzada pel ronyó no ho és igualment pels altres recons de l'organisme?

¿Per què en la diabetis sacarina, havent-hi inutilització de glicosa, no es reproduïx el quadre d'hipoglicèmia?

La primera pregunta l'hem vorejada sovint parlant d'una hipoglicèmia local, d'una acidosi local, etc.

El motiu d'això el veiem en el procés especial que té el ronyó per a la seva catabòlia. Tots els fisiòlegs estan d'acord que la catabòlia dels glúcids al nivell del múscle es fa a partir del glicogen. Embden (13), Meyerhof (14), Hill (15), aporten consideracions valiosíssimes que no deixen cap lloc a dubte. La glicosa és un compost intermediari (lactacidogen) o bé un element de movilització. Pel fet d'ésser un cristal·loide d'una gran inestabilitat, el veiem atravesar la vellositat intestinal després de sofrir l'atac digestiu. El veiem traslladar-se per la sang (glicèmia), el veiem atravesar pel ronyó: Arreu on va de «pas» trobem l'estat de monoglúcid. Bell punt entra en el parenquima d'un òrgan, en la cèl·lula d'un teixit, el veiem com es polimeritza en un compost anhidre que es diu glicogen. Si la glicosa és l'estat natural del *glúcid de transport*, el glicogen és l'estat natural del *glúcid de dipòsit* i de combustió.

El ronyó ni per la seva anatomia ni per la seva fisiologia no pot tenir dipòsit de poliglúcids (glicogen) ja que per la seva funció especial d'emuntori ha de contactar directament amb la sang, àdhuc en la seva intimitat cellular més profunda com esdevé en les darreres cèl·lules dels tubs contornejats.

Amb qualsevol llenguatge ara ens explicariem el fenomen: Turró (16) ens diria que cada teixit assisteix a les seves necessitats tròfiques després d'haver aixecat a *potencial viu els mateixos elements* que troba en el seu mitjà per tal de poder forjar els ferments específics a expenses del substrat.

tum. Per això el ronyó provocaria els seus reflexos gliceminats o lliuraria llurs missatges hormònics quan fos deficient la tassa de glicosa en el seu tram cellular, en tant que la resta dels teixits ho faria a partir del glicogen.

En termes spencerians diríem que es tracta d'un procés de senzilla adaptació, i Pawlow (17), en glosologia més moderna ens diria que és un procés de diferenciació nerviosa amb una potència de discriminació imposada per la constància dels estímuls a través de les generacions.

I bé, en arribar ací cal que expliquem per què, doncs, en la diabetis no s'esdevé la mateixa hipoglicèmia si s'escau igualment una inutilització de la glicosa.

Ja l'any 1920, abans de la descoberta de Banting i Best (18), Hewit i Pryde (19) havien demostrat que una solució de glicosa α i β posada en una nansa intestinal es transformava en el seu isòmer òptic de menor poder reductor i major inestabilitat química que nomenaren glicosa γ . Més endavant, Winter i Smith (20), fan un seguit d'experiències «in vitro» i estudien l'acció de la insulina sobre l'estructura físico-química de la molècula de la glicosa. I així mateix arriben a la conclusió que per a la intervenció de la glicosa en les transformacions metabòliques és indispensable que aquesta prèviament es converteixi en la forma γ que va descobrir Irvine (21).

Per tant, a jutjar per aquestes afirmacions, la insulina ha d'activar la glicosa. Sense insulina aquesta seria inactiva i caldria esperar hipoglicèmia i glicosúria d'acord amb el que acabem de dir.

Amb tot i això esdevé sempre hiperglicèmia i després glicosúria quan aquella depassa la valor del seu llindar.

Per nosaltres és més senzill d'admetre que la insulina actua sobre la glicosa provocant la formació de glicogen. Ho demostra llur funció histiotropa i anabolitzant, l'augment de glicogen del fete consecutiu a la seva administració, les experiències de Biedl (22), etc.

Aquesta funció sintetitzant provocaria l'amassament de glicogen i si aquest és el punt de partida obligat per a la catabòlia dels glícids, heus ací per on la insulina es fa indispensable per a l'anàlisi d'un substratum, al qual directament només sintetitzaria.

Aquesta funció anabolitzant de la insulina ja ha esdevingut clàssica. Per raonar llur funció glicolítica només ens queden dos camins: o bé hem d'admetre com Ambard (23), una dualitat hormonal corresponent a una dualitat funcional, i per tal l'existència de dues insulines d'acció antagonica, o bé hem d'acceptar que la funció *glicogenosintètica* és indirectament glicolítica per ésser el *glicogen* el punt de partida obligat en la catabòlia normal dels glícids. I en aquest darrer cas la senzilla llei de les masses, o la dispersió col·loïdal com senta Jacot (24) explicarien de sobres el procés analític dels glícids. Per admetre la dualitat hormonal cal seguir a Santenoire (25), el qual ens parla d'una insulina segregada al costat d'una *vagotonina* d'accions gairebé antídotes.

Al nostre entendre, és més afortunat el primer punt de vista perquè ens justifica la fisiopatologia de la diabetis: Per això el descriurem d'acord amb la nostra tesi de llindar.

Si el teixit només utilitza el glícid a partir de glicogen, no li servirà de res d'estar banyat amb una glicèmia normal i àdhuc augmentada si no disposa del mecanisme íntim que aixequi la glicosa elemental a glicogen. La glicosa seria la pedra de construcció. El glicogen la muralla construïda. El muscle només podria utilitzar les energies per al seu treball, esmicolant aquesta muralla.

El trastorn metabòlic de la diabetis recauria no en l'aptitud de destruir aquesta muralla sinó en la seva prèvia construcció, per a la qual precisa un agent anabolitzador sintètic, histiotrop, com és ara la insulina.

El glicogen seria el pàbulum alimentari del muscle. La major o menor quantitat d'aquest substratum acondicionaria la catabòlia més o menys viva d'acord amb les necessitats perifèriques (reflexos gliceminants), però l'element que facilitaria la formació del pabulum seria la insulina, que a partir de la glicosa exerciria una acció sintetitzadora.

* * *

Sentada aquesta hipòtesi és ben senzill de bastir-hi una patogènia de la síndrome capital de la diabetis. Vegem els quatre símptomes primordials. Hiperglicèmia, Poliúria, Polidípsia i Polifàgia.

Així que manca la insulina, no es pot sintetitzar el glicogen; aquest s'esgota (diszoamília), i com que l'estímul específic (de les terminacions pròpioceptives) que condueix al reflex gliceminat, és justament el glicogen contingut en els teixits, es comprèn que «ipso facto» apareixeran descàrregues hepàtiques en forma de glicosa perquè és més inestable i més a propòsit per a la movilització.

Aquesta glicosa no pot aixecar-se a glicogen per la manca de insulina i s'aniria fent amassament a la sang si no fos que en arrabassar els límits del consum renal, passa a l'orina com a cristal·loide que és.

Fins aquest moment no hi ha hiperglucèmia. És el primer període de la diabetis.

Més endavant esdevé la hiperglucèmia tanmateix com si s'hagués modificat el llindar. És que la glicosa administrada en excés provoca a nivell del ronyó una excitació amb manifesta poliúria. Aquesta poliúria incrementarà el treball renal i aquesta despesa ens justifica la consegüent hiperglicèmia si apliquem la nostra teoria de llindar.

Només així es pot explicar la hiperglicèmia tan freqüent en els diabètics avançats. Altrament caldria que per damunt de 1'8, tot el ròssec de sucre passés a l'orina i per tant amb major o menor glicosúria, la glicèmia caldria que fos constant.

La polidípsia no és difícil d'admetre-la com una senzilla conseqüència de la poliúria; pèrdua excessiva d'orina, deshidratació i fam elemental d'aigua: Set.

La polifàgia així mateix, es produeix des del bell moment que no es pot sintetitzar glicogen; llavors es produeixen els reflexos gliceminats i la polifàgia esdevé com a conseqüència d'una cenestèsia que traduiria el defecte de glicogen al nivell dels teixits perifèrics.

Més endavant el quadre es complica i pot presentar vint mil modalitats. En tot allò que afecta el ronyó, queda justificada la desviació perquè es presenta una acidosi, que provoca una alteració de la porció funcional més fina (als tubs contornejats) semblant a la que esdevé en la diabetis floridzinica. És llavors que pot ésser que es presentin interferències simptomàtiques. Els dos processos donen lloc a un mateix tipus de degeneració hialina al nivell dels tubs contornejats. Magnus-Levi (26) ha fet un detallat estudi de les alteracions que pot produir l'amassament de cossos cetònics en els teixits del diabètic.

No ens atrevim a sentar conclusions definitives perquè tot just ara comencem, amb el Dr. Piñol-Nolla, les experiències que varem iniciar durant els cursos 1927, 1928 i 1929, i que pensem portar a cap amb insistència fins a obtenir fets francament decisius en un sentit o en un altre.

BIBLIOGRAFIA

1. Oriol i Anguera: «Aportacions experimentals a la fisiologia renal». Tesi doctorat, 1929.
2. Policard-Garnier: «Compt. Rend. Societ. Biolog.», 15 juny 1907.
3. Cushny: «The secretion of urine», 2.^a edició. Longmans ed., Londres, 1926.
4. Oriol i Anguera: «Florideina y riñón». Memoria presentada a la Junta para ampliación de estudios en el extranjero. Madrid
5. Rathery: «La Glycosurie Phlorizique et les Glicosuries sans hyperglycemie». Paris, 1927.
6. Zuntz: Citat en la plana 571 del «Tractat de Fisiologia», de Gley. 6.^a edició.
7. Lepine: «Compt. Rend. de la Soc. de Biol.», vol. XC, núm. 129, any 1924.
8. Sian-Pavy: «Traité de Physiologie normale et Pathologie», de Roger i Binet. Vol. III, pàg. 634. París, 1927.
9. Brodie: «A new conception of the glomerular function». Lectura Crownian.
10. Elstein: «Tratado de Medicina interna», pàg. 254. Trad. 1918.
11. Armani-Ehrlich: «Precis de Pathologie Médicale», vol. VI, pàg. 642. Cita de Besançon.
12. Estrauss: «Precis de Pathologie interne», de Collet, 9.^a edició, pàg. 315.
13. Embden: «Chimie des Lactacidogen». Zeitz. Physic-Chemie. Vol. LCHII, pàgs. 94-123.
14. Meyerhoff: «Ueber die Vorgänge bei der Muskel Kontraktion». Ergeb. Physiol. Vol. XXII, pàgs. 229-344.
15. Hill: «Mechanisms of Muscles contraction». Physiological. Reviews. Vol. II, pàgs. 310-341.
16. Turró: «Los fermentos defensivos en la inmunidad natural y adquirida». Edit. Calpe. Madrid, 1927.
17. Pawlow: «Les reflexes conditionel». Trad. de Gryconoff Alcan. Paris, 1927.
18. Banting Best: «Communication to the Academy of Medicine». Toronto, 1922.
19. Hewit y Pryde: «Biochem. Journal», vol. XIV, p. 1920.
20. Winter-Smith: «Jour. of Physiol.», 1922, p. 57-100. Britanic. Med. Journ. 1915 p. 107-624.
- Ull! manca una nota.
22. Biede: «Comunic. al Cong. de Fisiol. de Edimburg», 1923.
23. Ambard: «Bull. Soc. Méd. Hôp.». París, 1925, núm. 13.
24. Jacot: «Glycogen, Adrenaline et Insuline». Masson. París, 1926.
25. Santenoire: «Adquisitions nouvelles de l'endocrinologie». Citat per Rivoire, 1932. Masson. París.
26. Magnus-Levy: «Enfermedades de la nutrición», referit per Grafe en la pàg. 204. Editorial Labor, Barcelona, 1933.

RESUMEN

Se aducen experiencias y razonamientos para hilvanar un mecanismo fisiopatológico de algunos síntomas presentados en la diabetes sacarina. Para ello se indica una teoría de «umbral» basada en el consumo de glucosa efectuado por el riñón en su trabajo normal de secreción. Se indica a su vez el mecanismo de acción de la florideina suministrada al animal como una droga experimental. Se concluye, en fin, su significación para el caso de la diabetes sacarina.

RESUME

On allègue des expériences et des raisonnements pour construire un mécanisme physiopathologique de quelques symptômes présentés dans le diabète saccharin. Pour cela on indique une théorie de «premier pas» basée sur la consommation de glucose effectuée par le rein dans son travail normal de sécrétion. On expose à son tour le mécanisme d'action de la phlorizine fournie à l'animal comme une drogue expérimentale. On conclut, enfin, à sa signification pour le cas du diabète saccharin.

SUMMARY

He cites experiences and reasons in order to build up a physiopathological mechanism of some symptoms in secarine diabetes. For it, a theory of «umbral» is indicated based on the consumption of the glucose effected by the kidney in its normal function of secretion. Indicates, on its turn, the mechanism of action of the phloridzine ministered to the animal as an experimental drug. He deduces, finally, its significance in the case of secarine diabetes.

ZUSAMMENFASSUNG

Es werden Erfahrungen und Betrachtungen aufgeführt, um den physiopathologischen Ablauf im Inneren des Körpers, von einigen Symptomen der Zuckerkrankheit aufzuzeichnen. Hierfür wird eine «Anfangs» Theorie dargelegt, auf der Aufnahme von Traubenzucker beruhend, welcher von den Nieren im Rahmen des normalen Sekretionsvorgangs aufgenommen wird. Es wird dabei auch die Wirkungsart des sogenannten «Floridein» angegeben, (eines chemischen Präparats, welches die Nieren für Flüssigkeiten durchlässig macht) dies wird dem Tier als Versuchs-Droge eingegeben. Es wird endlich auf die Bedeutung dieses Mittels, bei Fällen von Zuckerkrankheit hingewiesen.

RESUMO

Spertoj kaj argumentoj estas eldiritaj por klarigi fiziopatologian mekanismon de kelkaj simptomoj prezentataj de la sukerdiabeto. Por tio estas indikita teorio «komença», baze de la konsumado de glikozo dum la normala laboro de la rensekrecio. Siavice estas klarigita la mekanismo de la agado de la florizino liverita al animalo kiel eksperimenta drogo. Konklude estas eldirita ties signifo por kazo de sukerdiabeto.

LA MEDICINA



CATALANA